

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

認知症予防に関するレビューと効果検証

研究分担者 土井 剛彦

国立長寿医療研究センター予防老年学研究部 室長

研究要旨

本研究の目的は、システマティックレビューを行うことで、身体、知的、社会活動の3種類の介入において、認知機能の維持・向上に効果的な介入方法を、多様な切り口から検討することとする。サンプルサイズ、平均年齢、介入期間が介入効果に及ぼす影響の検討に加え、身体活動では、運動の種類（有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合）、知的活動では、介入方法（指導者の有無、グループもしくは個人での活動、コンピューター使用の有無）が介入効果に及ぼす影響について検討した。社会活動においては、対象がMCI高齢者かどうかの点から検証した。各活動におけるサブグループ解析によって、介入効果の違いが明らかとなり、認知症予防を目的とした介入事業を実施する際には、本研究で明らかにした点を考慮したプログラムの検討が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、システマティックレビューによって、認知症予防に資する効果的な介入方法を検討することである。高齢者を対象に認知機能維持・向上のために検証されてきた非薬物療法のなかでも、日々の生活において実施できるものを大別すると、身体、知的、社会活動をもとにした介入が数多く行われてきた。しかし、これらの活動をもとにしたプログラムの実施可能性を自治体に対しアンケート調査した結果では、身体と知的活動では約27%、社会活動では約

41%の担当者が実施できないと答え、理想的なプログラム内容と社会実装可能なプログラムとは乖離があり、自治体で採用可能なプログラムを検討していく必要性が示された。本事業においては、身体、知的、社会活動を用いた介入内容を精査し、どのようなプログラム構成であれば効果が担保されるかについて、プログラムの構成要素別に（例：活動回数、内容の種類、対象人数など）メタアナリシスを行うことで、介入効果を詳細に検討することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究は、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明に沿って実施し、PROSPERO International prospective register of systematic reviews に事前に登録を行った (登録番号 身体 : CRD42016044027、知的 : CRD42016044041、社会 : CRD42016044027)。

各活動におけるシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT) のデザインを用いた研究を選択した。対象言語は英語または日本語とした。査読制度のある学術雑誌に出版された原著論文を対象とし、学会における報告 (抄録) や学位論文 (知的活動のみ対象) は除外した。ただし、社会活動においては、RCT、あるいは比較臨床試験 (controlled clinical trial: CCT) のデザインを用いた研究も対象とした。研究対象者については、身体活動および知的活動においては、最低年齢が 60 歳以上で、認知機能に問題がないか、いずれかの診断基準で軽度認知障害と診断を受け、地域在住者を対象とする研究を選択した。また、身体活動においては、認知症、パーキンソン病、脳血管障害など特定疾患に限定した研究は除外した。知的活動においては、認知症、パーキンソン病、脳血管障害、多系統萎縮症など特定疾患に限定した研究は除外した。また、入院患者あるいは介護施設等への入所者を主な対象者とした研究は除外した。社会活動においては、平均年齢が 65 歳以上、あるいは最低年齢が 60 歳以上の地域在住高齢者を対象とする研究を選択した。認知症、パーキンソン病、脳血管障害など特定疾患に限定

した研究、入院患者および介護施設などへの入所者を対象とした研究は除外した。ただし、認知症に至らない軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)、認知機能低下を有する対象の場合は包含することとした。

身体活動における介入は、運動プログラムを実施した介入研究を選択した。運動プログラムは、日常生活の身体活動を促進するプログラムで、実際の身体活動向上を伴うプログラムと定義した (例えば、歩数を確認することのみを介入とみなす論文は除外した)。対照群は、無治療の群、あるいは身体活動を伴わない群とした。知的活動における介入は、認知的活動を要するプログラムを実施した介入研究を選択した。認知プログラムは、認知機能の維持あるいは改善を目的としたプログラムと定義した。対照群は、無治療の群、あるいは認知活動を伴わない群とした。社会活動における介入については、社会活動による介入を、社会 (対人) 交流や社会的なネットワーク・役割を向上させることを目的とした活動と定義した。運動や認知訓練が明らかな目的の活動は除外した。一方、運動や認知訓練が内容に含まれていても、社会交流を向上させる目的が明記されている、あるいはデータによって社会的機能の向上が確認できる研究は包含した。対照群は、無治療の群、あるいは社会活動を伴わない介入とした。

主要アウトカムは、神経心理検査および複合的な検査バッテリーによって評価した認知機能とした。認知機能は、注意力、実行機能、全般的機能、言語能力、記憶 (遅延・即時・その他)、処理速度、推理、視空間認知、作業記憶、その他に分類した。単一の研

究が同領域内で複数のアウトカム変数を報告している場合、データの独立性を保つ(対象者の重複を避ける)ため、事前に協議により定めた優先順位に従い、各領域で1つのアウトカム変数を採択した。また、副次アウトカムとして、MRI, fMRIなどの脳画像検査によって評価した指標とした。

身体活動における検索に用いたデータベースは、CINAHL、Embase、MEDLINE、PsychINFO、Web of Scienceとした。検索式は、MeSH (Medical Subject Heading)を含めて、表1(身体活動)、表2(知的活動)、表3(社会活動)のように作成し、検索により得られた文献のうち、重複するものを除外した。

システマティックレビューの実施に当たり、2名の査読者が独立してタイトルと抄録のスクリーニングを実施し、適格性基準に該当しない文献を除外した。また、2名の査読者により本文を精読してスクリーニングを行い、質的統合に組み入れる文献を選択した。いずれの段階においても、2名の結果を照合し、不一致がある場合には協議を行った。

質的・量的統合に用いるデータの抽出は、1名の査読者が行った。抽出する情報は、対象者特性(症例数、平均年齢、人種・国、教育歴、客観的・主観的認知機能低下の有無)、介入(場所、集団での介入の有無、指導の有無、期間、介入の内容、頻度、セッション数、出席率、対照群の内容)、アウトカム(項目、介入前後の平均値・標準偏差・症例数、社会的機能・ネットワークに関する評価項目とその改善の有無)とした。未報告データについては著者に問い合わせを行った。

バイアス危険は、Physiotherapy

Evidence Database (PEDro) スケールを用いて、2名の査読者が独立して実施した。

PEDro スケールでは、外的妥当性として①対象者の適格性基準が特定されているか、内的妥当性として②ランダムに割り付けられているか、③隠蔽(コンシールメント)はされたか、④ベースラインが一致しているか、⑤評価者に盲検化はされたか、⑥対象者に盲検化はされたか、⑦治療者に盲検化はされたか、の6つがあり、統計学的情報の記載や方法として、⑧対象者の85%以上にフォローアップが実施されているか(脱落者が15%以内か)、⑨治療企図解析(ITT解析)がされているか、⑩統計学的群間比較の結果が報告されているか、⑪点推定値と信頼区間の両方を提示しているかの4つが含まれる。結果を照合し、不一致がある場合には協議を行った。

本研究においては、以下の分類をもとにした分析を実施した。身体活動は、サンプルサイズ(100名以上 or 100名未満)、平均年齢(75歳以上 or 75歳未満)、介入期間(24週以上 or 24週未満)、運動の種類(有酸素運動、レジスタンストレーニング、混合)であった。知的活動は、身体活動と同様のサブグループであるが、運動の種類ではなく、介入方法(指導者あり or 指導者なし、グループでの活動 or 個人での活動、コンピューター使用の有り or コンピューター使用なし)を追加した。社会活動は、MCIを対象としたかどうかの点からのサブグループでの解析を実施した。

研究結果の量的統合には、逆分散法の変量効果モデルにより、標準化平均差(standardized mean difference: SMD)、95%信頼区間(confidence intervals: CI)、

そして両側性の  $p$  値を算出した。研究結果の異質性の評価には  $I^2$  統計値を用いた。出版バイアスの評価には、ファンネルプロットを用いた。抽出データの定量的統合には解析ソフト Review Manager (RevMan, V.5.3; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) を用いた。統計的有意水準は 5% とした。

#### (倫理的配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に沿って計画され、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。対象者には、本研究の主旨および目的を口頭と書面にて説明し、同意を得た。

### C. 研究結果

解析の対象となる論文数は、身体、知的、社会活動それぞれで 48 件(総対象者は 4501 名)、114 件 (19825 名)、17 件 (2437 名)であった。

#### 1. 身体活動

身体活動におけるアウトカムについては、48 件すべてで神経心理学的検査による認知機能評価を実施しており、5 件で MRI による脳画像検査が含まれていた。神経心理学的検査に含まれた項目としては、注意力が 19 件、実行機能が 23 件、全般的認知機能 14 件、言語 10 件、遅延記憶 14 件、即時記憶が 12 件、その他の記憶が 5 件、処理速度が 12 件、推理が 3 件、視空間認知が 9 件、作業記憶が 18 件だった。全体での分析

の結果においては、実行機能 (SMD; 0.21, 95% CI; 0.12 - 0.31,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.63, 95% CI; 0.18 - 1.08,  $p = 0.006$ )、言語 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.10 - 0.70,  $p = 0.009$ )、処理速度 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.03 - 0.68,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100 名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.67, 95% CI; 0.12 - 1.21,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。100 名未満の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.81, 95% CI; 0.16 - 1.46,  $p = 0.01$ )、実行機能 (SMD; 0.60, 95% CI; 0.41 - 0.79,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.05 - 0.59,  $p = 0.02$ )、遅延記憶 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.01 - 0.52,  $p = 0.04$ )、処理速度 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.08 - 0.6,  $p = 0.01$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

年齢に基づくサブグループ解析では、75 歳以上の対象者の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.11 - 0.43,  $p = 0.0009$ )、即時記憶 (SMD; 0.12, 95% CI; -0.22 - 0.46,  $p = 0.48$ )、推理 (SMD; -0.48, 95% CI; -0.93 - -0.02,  $p = 0.04$ ) に対して有意な介入効果を認めた。75 歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.51, 95% CI; 0.11 - 0.91,  $p = 0.01$ )、実行機能 (SMD; 0.19, 95% CI; 0.08 - 0.30,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 1.53, 95% CI; 0.44 - 2.63,  $p = 0.006$ )、言語 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.07 - 0.39,  $p = 0.005$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

介入期間に基づくサブグループ解析では、長期 (24 週間以上) の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.25,

95% CI; 0.14 - 0.37,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.94, 95% CI; 0.28 - 1.61,  $p = 0.005$ ) に対して有意な介入効果を認めた。短期 (24 週間未満) の介入期間の研究での分析結果においては、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.01 - 0.63,  $p = 0.04$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

運動のタイプに基づくサブグループ解析では、有酸素運動による介入研究での分析結果は、実行機能 (SMD; 0.28, 95% CI; 0.17 - 0.38,  $p < 0.00001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.85, 95% CI; 0.22 - 1.49,  $p = 0.009$ , 図 1)、言語 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.07 - 0.73,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。非有酸素運動による介入研究での分析結果は、有意な介入効果を認めなかった。レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、注意力 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.01 - 0.85,  $p = 0.05$ )、実行機能 (SMD; 0.17, 95% CI; 0.07 - 0.28,  $p = 0.001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.54, 95% CI; 0.05 - 1.03,  $p = 0.03$ , 図 2)、言語 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.02 - 0.37,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。非レジスタンストレーニングによる介入研究での分析結果は、実行機能 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.16 - 0.53,  $p = 0.0002$ )、処理速度 (SMD; 0.51, 95% CI; 0.01 - 1.02,  $p = 0.05$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.27, 95% CI; 0.04 - 0.49,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能 (SMD; 0.25, 95% CI; 0.13 - 0.37,  $p < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.60, 95% CI; 0.04 - 1.15,  $p = 0.04$ , 図 3)、言語 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.02 - 0.37,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

非混合トレーニングによる介入研究での分析の結果においては、実行機能 (SMD; 0.17, 95% CI; 0.03 - 0.30,  $p = 0.02$ )、に対して有意な介入効果を認めた。

## 2. 知的活動

知的活動におけるアウトカムについては、114 件すべてで神経心理学的検査による認知機能評価を実施しており、11 件で MRI による脳画像検査が含まれていた。神経心理学的検査に含まれた項目としては、注意力が 38 件、実行機能が 47 件、全般的認知機能 36 件、言語能力 28 件、遅延記憶 59 件、即時記憶が 33 件、その他の記憶が 8 件、処理速度が 24 件、推理能力が 11 件、視空間認知が 26 件、作業記憶が 45 件であった。全体での分析の結果においては、注意力 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.07 - 0.32,  $p = 0.002$ )、実行機能 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.13 - 0.46,  $p = 0.0004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.29 - 0.66,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.73, 95% CI; 0.81 - 2.64,  $p = 0.0002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.15 - 0.37,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.24, 95% CI; 0.09 - 0.40,  $p = 0.002$ )、その他の記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.14 - 0.79,  $p = 0.005$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.30, 95% CI; 0.14 - 0.47,  $p = 0.0003$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

サンプルサイズに基づくサブグループ解析では、100 名以上の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.04 - 0.65,  $p = 0.03$ )、その他の記憶 (SMD;

0.60, 95% CI; 0.04 - 1.17,  $p = 0.04$ )、処理速度 (SMD; 0.83, 95% CI; 0.65 - 1.02,  $p < 0.00001$ ) に対して有意な介入効果を認めた。100 名未満の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.18 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、実行機能 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.14 - 0.51,  $p = 0.0006$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.56, 95% CI; 0.36 - 0.75,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.88, 95% CI; 0.88 - 2.88,  $p = 0.0002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.22 - 0.55,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.11 - 0.52,  $p = 0.003$ )、その他の記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.07 - 0.34,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.10 - 0.58,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.29, 95% CI; 0.13 - 0.45,  $p = 0.0004$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

年齢に基づくサブグループ解析では、75 歳以上の対象者の研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.08 - 0.37,  $p = 0.002$ )、推理 (SMD; -0.96, 95% CI; -1.64 - -0.27,  $p = 0.006$ )、視空間認知 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.21 - 0.75,  $p = 0.0004$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.55, 95% CI; 0.21 - 0.90,  $p = 0.002$ ) に対して有意な介入効果を認めた。75 歳未満の対象者の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.06 - 0.35,  $p = 0.007$ )、実行機能 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.22 - 0.64,  $p < 0.0001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.53, 95% CI; 0.31 - 0.76,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 2.14, 95% CI; 0.92 - 3.36,  $p = 0.0006$ )、遅延記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.17 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.06 - 0.48,  $p = 0.01$ )、その

他の記憶 (SMD; 0.48, 95% CI; 0.04 - 0.92,  $p = 0.03$ )、処理速度 (SMD; 0.42, 95% CI; 0.18 - 0.66,  $p = 0.0005$ )、視空間認知 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.08 - 0.50,  $p = 0.006$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.21, 95% CI; 0.02 - 0.39,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

介入期間に基づくサブグループ解析では、長期 (24 週間以上) の介入期間の研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.45, 95% CI; 0.15 - 0.76,  $p = 0.004$ ) に対して有意な介入効果を認めた。短期 (24 週間未満) の介入期間の研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.22, 95% CI; 0.11 - 0.34,  $p = 0.0002$ )、実行機能 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.12 - 0.46,  $p = 0.001$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.46, 95% CI; 0.31 - 0.61,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.66, 95% CI; 0.69 - 2.63,  $p = 0.0008$ )、遅延記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.17 - 0.43,  $p < 0.00001$ )、即時記憶 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.10 - 0.44,  $p = 0.002$ )、その他の記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0.05 - 0.56,  $p = 0.02$ )、処理速度 (SMD; 0.4, 95% CI; 0.14 - 0.65,  $p = 0.002$ )、視空間認知 (SMD; 0.34, 95% CI; 0.18 - 0.51,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.32, 95% CI; 0.16 - 0.49,  $p = 0.0001$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

指導者の有無に基づくサブグループ解析では、指導者ありの介入研究での分析結果においては、実行機能 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.11 - 0.59,  $p = 0.004$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.17 - 0.60,  $p = 0.0004$ )、言語 (SMD; 2.06, 95% CI; 0.38 - 3.74,  $p = 0.02$ )、遅延記憶 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.16 - 0.42,  $p < 0.00001$ )、即時記憶

(SMD; 0.36, 95% CI; 0.16 - 0.56,  $p = 0.0004$ )、その他の記憶 (SMD; 0.54, 95% CI; 0.12 - 0.95,  $p = 0.01$ )、処理速度 (SMD; 0.43, 95% CI; 0.11 - 0.75,  $p = 0.008$ )、視空間認知 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.20 - 0.58,  $p < 0.0001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.34, 95% CI; 0.09 - 0.6,  $p = 0.008$ ) に対して有意な介入効果を認めた。指導者なしの介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.23, 95% CI; 0.05 - 0.4,  $p = 0.01$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.72, 95% CI; 0.42 - 1.01,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.31, 95% CI; 0.82 - 1.79,  $p < 0.00001$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.04 - 0.49,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

グループでの活動による介入か否かに基づくサブグループ解析では、グループでの活動による介入研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.39, 95% CI; 0.12 - 0.67,  $p = 0.005$ )、言語 (SMD; 1.67, 95% CI; 0.03 - 3.32,  $p = 0.05$ )、遅延記憶 (SMD; 0.16, 95% CI; 0.05 - 0.28,  $p = 0.005$ )、即時記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.04 - 0.37,  $p = 0.01$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.43, 95% CI; 0.06 - 0.80,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。個人での活動による介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.13 - 0.41,  $p = 0.0001$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.13 - 0.49,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.57, 95% CI; 0.33 - 0.81,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.80, 95% CI; 0.64 - 2.96,  $p = 0.002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.24 - 0.71,  $p < 0.0001$ )、即時記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0 - 0.59,  $p = 0.05$ )、その他の記憶 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.10 -

0.56,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.12 - 0.68,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.16 - 0.54,  $p = 0.0003$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.07 - 0.45,  $p = 0.006$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

コンピューターの使用に基づくサブグループ解析では、コンピューターの使用ありの介入研究での分析結果においては、全般的認知機能 (SMD; 0.38, 95% CI; 0.09 - 0.67,  $p = 0.01$ )、言語 (SMD; 1.67, 95% CI; 0.03 - 3.32,  $p = 0.05$ )、遅延記憶 (SMD; 0.16, 95% CI; 0.05 - 0.28,  $p = 0.005$ )、即時記憶 (SMD; 0.20, 95% CI; 0.04 - 0.37,  $p = 0.01$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.43, 95% CI; 0.06 - 0.80,  $p = 0.02$ ) に対して有意な介入効果を認めた。コンピューターを使用なしの介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.27, 95% CI; 0.13 - 0.41,  $p = 0.0001$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.13 - 0.49,  $p = 0.0008$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.57, 95% CI; 0.34 - 0.80,  $p < 0.00001$ )、言語 (SMD; 1.80, 95% CI; 0.64 - 2.96,  $p = 0.002$ )、遅延記憶 (SMD; 0.47, 95% CI; 0.24 - 0.71,  $p < 0.0001$ )、即時記憶 (SMD; 0.30, 95% CI; 0 - 0.59,  $p = 0.05$ )、その他の記憶 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.10 - 0.56,  $p = 0.004$ )、処理速度 (SMD; 0.40, 95% CI; 0.12 - 0.68,  $p = 0.005$ )、視空間認知 (SMD; 0.35, 95% CI; 0.16 - 0.54,  $p = 0.0003$ )、ワーキングメモリ (SMD; 0.26, 95% CI; 0.07 - 0.45,  $p = 0.006$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

### 3. 社会活動

社会活動におけるアウトカムについては、

17 件すべてで神経心理検査による認知機能評価を実施しており、2 件で MRI、1 件で fMRI による脳画像検査が含まれていた。社会的ネットワーク・役割など社会的機能に関するアウトカムを含むものは、8 件であり、そのうち社会活動介入によって有意な改善が認められたものは 3 件であった。全体での分析の結果においては、注意力 (SMD; 0.29, 95% CI; 0.01 - 0.58,  $p = 0.04$ )、実行機能 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.06 - 0.46,  $p = 0.01$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.24, 95% CI; 0.04 - 0.44,  $p = 0.02$ )、言語 (SMD; 0.32, 95% CI; 0.11 - 0.54,  $p = 0.003$ ) に対して有意な介入効果を認めた。

MCI に基づくサブグループ解析では、非 MCI を対象とした介入研究での分析結果においては、注意力 (SMD; 0.46, 95% CI; 0.02 - 0.90,  $p = 0.04$ )、実行機能 (SMD; 0.31, 95% CI; 0.08 - 0.55,  $p = 0.009$ )、全般的認知機能 (SMD; 0.26, 95% CI; 0.03 - 0.49,  $p = 0.02$ )、言語 (SMD; 0.33, 95% CI; 0.03 - 0.63,  $p = 0.03$ ) に対して有意な介入効果を認めた。MCI を対象とした介入研究での分析結果においては、有意な効果を認めなかった。

#### D. 考察

多様な切り口からのサブグループによるメタアナリシスの結果より、各活動にもとづいた介入を実施する際に検討すべき点が明らかとなった。

身体活動による介入においては、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳以上で

は実行機能、即時記憶、推理、75 歳未満では注意機能、実行機能、全般的認知機能、言語と介入効果が認められた認知機能に差がみられたものの、いずれの年齢層でも有意な介入効果を有することが示された。介入期間については、24 週以上の実施により遂行機能、全般的認知機能が、24 週未満の実施により言語のみで介入効果が認められたことから、効果を狙う認知機能によって期間の設定が必要であると考えられる。運動の内容については、有酸素運動による実施で有意な改善効果が認められたため、認知機能改善においては有酸素運動を取り入れることが効果的であると考えられる。一方で、レジスタンストレーニング、および混合トレーニングによっても介入効果が認められているため、実際の実現可能性を踏まえてプログラムの立案を実施する必要があると考えられる。

知的活動による介入においては、100 名未満の対象者数で実施した方がより広範囲の認知機能において有意な改善効果が認められた。平均年齢においては、75 歳未満の方がより広範囲の認知機能において介入効果が認められたが、75 歳以上においても、全般的認知機能、推理、視空間認知、ワーキングメモリと一部の認知機能で改善効果が認められた。介入期間については、24 週未満であっても大部分の認知機能で有意な改善効果が認められたことから、知的活動による介入においては、身体活動よりも比較的短期間で認知機能の改善が得られる可能性が示唆された。介入内容においては、指導者による介入、個人での介入、およびコンピューターを用いた介入でより広範囲な認知機能において有意な改善効果が認められた。

社会活動による介入においては、非 MCI 高齢者を対象とした場合には、注意力、実行機能、全般的認知機能、言語と一部の認知機能において有意な改善効果が認められた。一方で、MCI 高齢者を対象とした場合には認知機能の有意な改善効果は認められなかった。しかし、今回包含された文献数がごく僅かであったことが影響している可能性があるため、引き続き知見を集積し、検証していくことで詳細な効果が明らかになると考えられる。

#### E. 結論

本研究におけるシステマティックレビューにより、身体活動、知的活動、社会活動のより詳細な介入効果の違いが明らかとなった。認知症予防を目的とした介入事業を実施する際には、本研究で明らかとなった点を考慮したプログラムの検討が必要であることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, **Doi T**, Lee S, Suzuki T. Cognitive Frailty and Incidence of Dementia in Older Persons. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 5(1):42-48 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) Shimada H, Lee S, **Doi T**. A New Non-Pharmacological Intervention

Scheme for Physical and Cognitive Frailty in the Community. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Korea, October 27, 2017.

- 2) Makizako H, Shimada H, **Doi T**, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K. Physical, cognitive, and social activities for frailty prevention. 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. October 27, Korea, 2017.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1 身体活動における検索式

構成	検索式
1. Design	(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomized clinical trial”) <i>and</i>
2. Intervention	(“exercise” <i>or</i> “physical activit*” <i>or</i> “physical fitness” <i>or</i> “resistance training” <i>or</i> “strengthening” <i>or</i> “stretching” <i>or</i> “endurance” <i>or</i> “walking” <i>or</i> “aerobic”) <i>and</i>
3: Outcome	(“cognition” <i>or</i> “cognitive function” <i>or</i> “memory” <i>or</i> “executive function” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “processing speed” <i>or</i> “language” <i>or</i> “brain mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging” <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear medicine” <i>or</i> “radionuclide imaging” <i>or</i> “voxel” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion tensor imaging”) <i>and</i>
4: Participants	(“aged” <i>or</i> “older adult*” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “mild cognitive impairment” <i>not</i> “child*”)

表2 知的活動における検索式

構成	検索式
1. Design	<p>(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomised controlled trial”  <i>or</i> “clinical trial” <i>or</i> “intervention” <i>or</i> “program” <i>or</i> “experiment*”  <i>or</i> “comparison”)  <i>and</i>            (“cognitive training” <i>or</i> “cognitive activity” <i>or</i> “cognitive            intervention” <i>or</i> “cognitive stimulation” <i>or</i> “cognitive rehabilitation”  <i>or</i> “cognitive retraining” <i>or</i> “memory training” <i>or</i> “memory function”  <i>or</i> “exergame*” <i>or</i> “processing speed training” <i>or</i> “cognitive support”  <i>or</i> “memory rehabilitation” <i>or</i> “memory therapy” <i>or</i> “memory aid”  <i>or</i> “memory retraining” <i>or</i> “memory support” <i>or</i> “memory strategy”            2. Intervention  <i>or</i> “brain training” <i>or</i> “mental stimulation” <i>or</i> “attention training”  <i>or</i> “reasoning training” <i>or</i> “computer training” <i>or</i> “computerized            training” <i>or</i> “computer-based training” <i>or</i> “computer game”  <i>or</i> “computerized game” <i>or</i> “computer-based game” <i>or</i> “video game”  <i>or</i> “game playing” <i>or</i> “memory management” <i>or</i> “mnemonic training”  <i>or</i> “game therapy”)  <i>and</i>            (“cognition” <i>or</i> “cognitive or memory” <i>or</i> “processing speed” <i>or</i> “brain”  <i>or</i> “executive” <i>or</i> “neuropsychological” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “working            memory” <i>or</i> “visuospatial” <i>or</i> “language” <i>or</i> “verbal fluency” <i>or</i> “brain            mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging” <i>or</i> “tomography, x-ray            computed” <i>or</i> “tomography, emission-computed, single-photon”  <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear medicine”  <i>or</i> “radionuclide imaging” <i>or</i> “voxel*” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion            tensor imaging” <i>or</i> “DTI” <i>or</i> “MRI” <i>or</i> “VBM”)  <i>and</i>            3: Outcome            (“older adult” <i>or</i> “older adults” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “ageing” <i>or</i> “aged” <i>or</i>            4: Participants            “mild cognitive impairment” <i>or</i> “MCI”)</p>

表3 社会活動における検索式

構成	検索式
1. Design	(“randomized controlled trial” <i>or</i> “randomized controlled trial” <i>or</i> “clinical trial” <i>or</i> “intervention” <i>or</i> “program” <i>or</i> “experiment*” <i>or</i> “comparison”) <i>and</i> (“social activit*” <i>or</i> “social interaction” <i>or</i> “social group” <i>or</i> “social
2. Intervention	service” <i>or</i> “social health promotion” <i>or</i> “social engagement” <i>or</i> “engaged lifestyle”) <i>and</i> (“cognition” <i>or</i> “cognitive” <i>or</i> “memory” <i>or</i> “processing speed” <i>or</i> “brain” <i>or</i> “executive” <i>or</i> “neuropsychological” <i>or</i> “attention” <i>or</i> “working memory” <i>or</i> “visuospatial” <i>or</i> “language” <i>or</i> “verbal fluency” <i>or</i> “verbal memory” <i>or</i> “brain mapping” <i>or</i> “magnetic resonance imaging”
3: Outcome	<i>or</i> “tomography, x-ray computed” <i>or</i> “tomography, emission-computed, single-photon” <i>or</i> “positron-emission tomography” <i>or</i> “nuclear medicine” <i>or</i> “radionuclide imaging” <i>or</i> “voxel*” <i>or</i> “morphometry” <i>or</i> “diffusion tensor imaging” <i>or</i> “DTI” <i>or</i> “MRI” <i>or</i> “VBM”) <i>and</i>
4: Participants	(“older adult*” <i>or</i> “elderly” <i>or</i> “ageing” <i>or</i> “aged” <i>or</i> “mild cognitive impairment” <i>or</i> “MCI”)

6.4 Global cognitive function

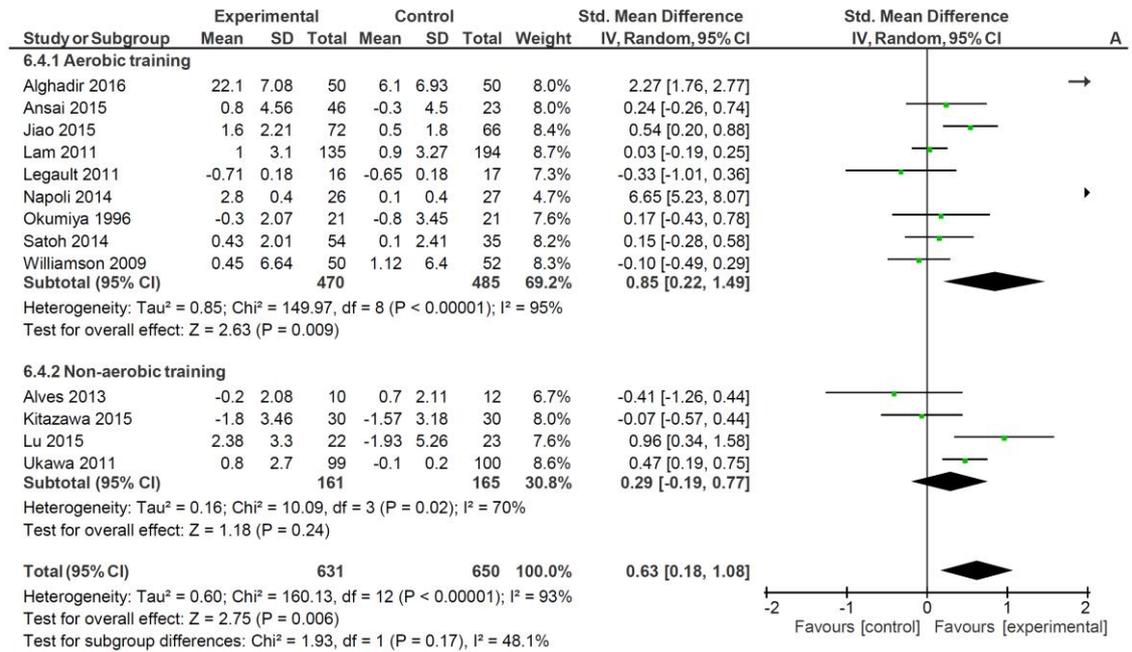


図1 有酸素運動の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）

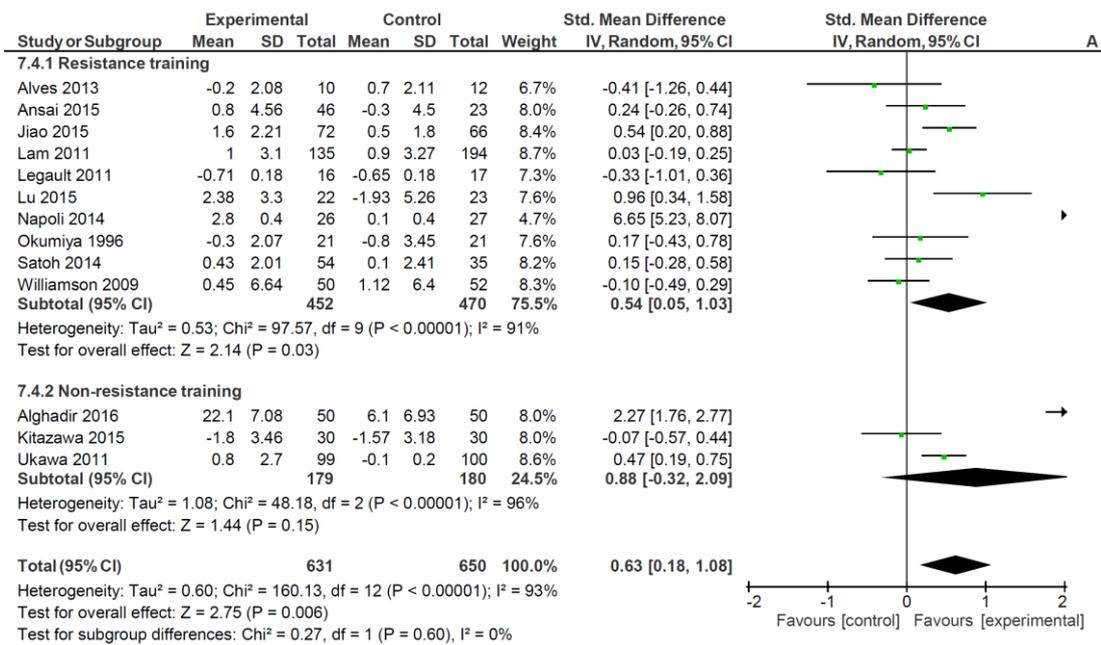


図2 レジスタンストレーニングの有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (身体活動)

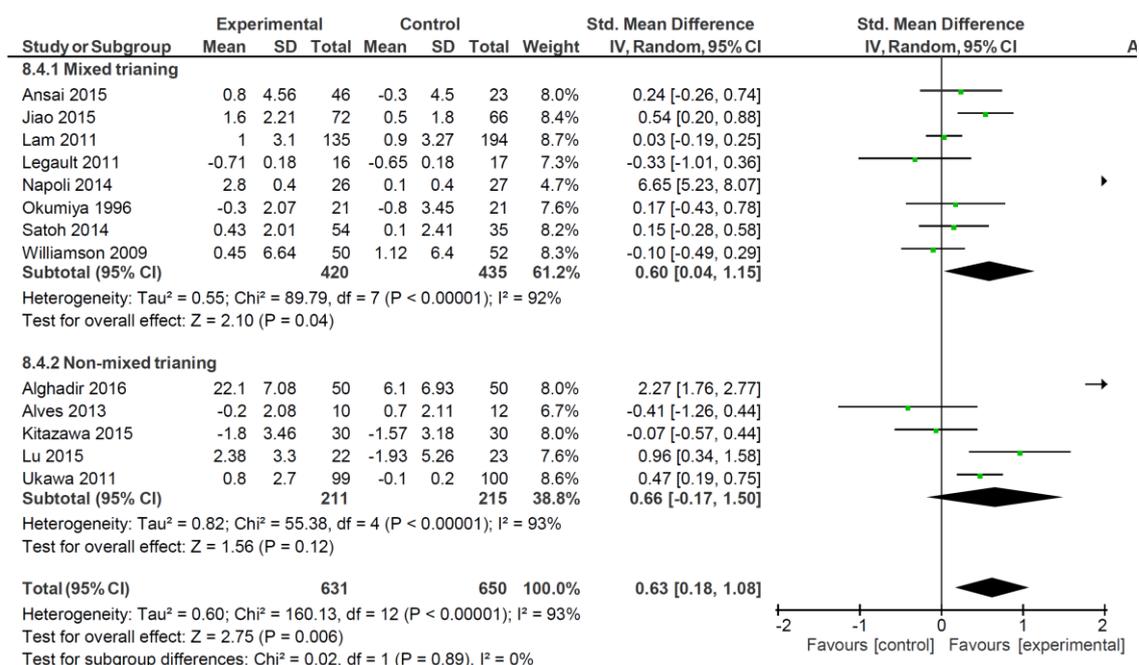


図3 混合トレーニングの有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（身体活動）

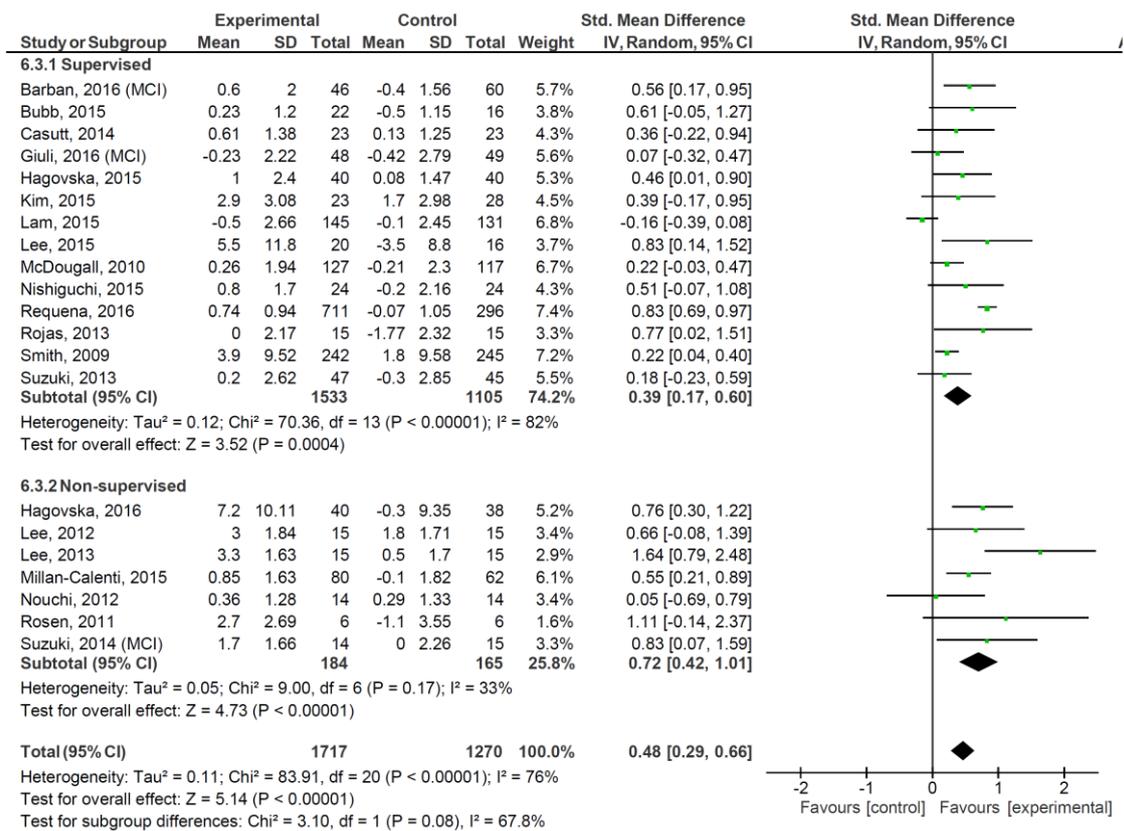


図 4 指導者の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（知的活動）

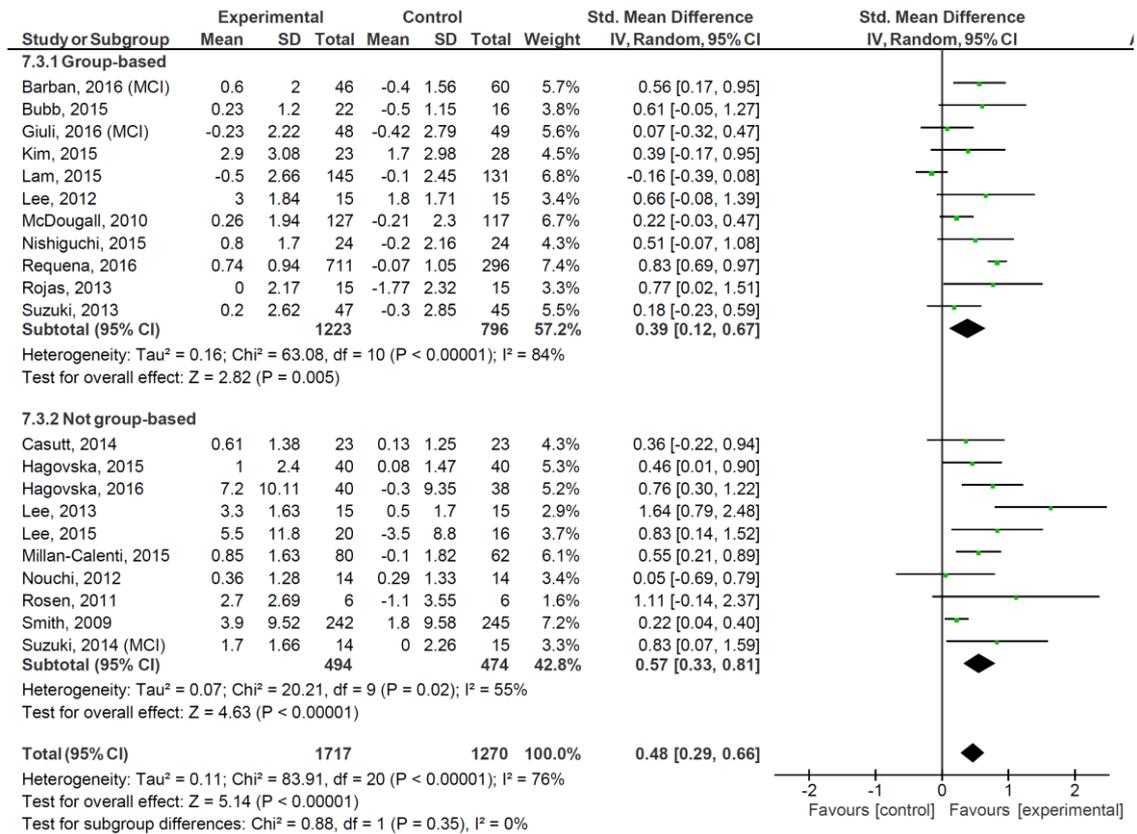


図5 グループでの介入の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討（知的活動）

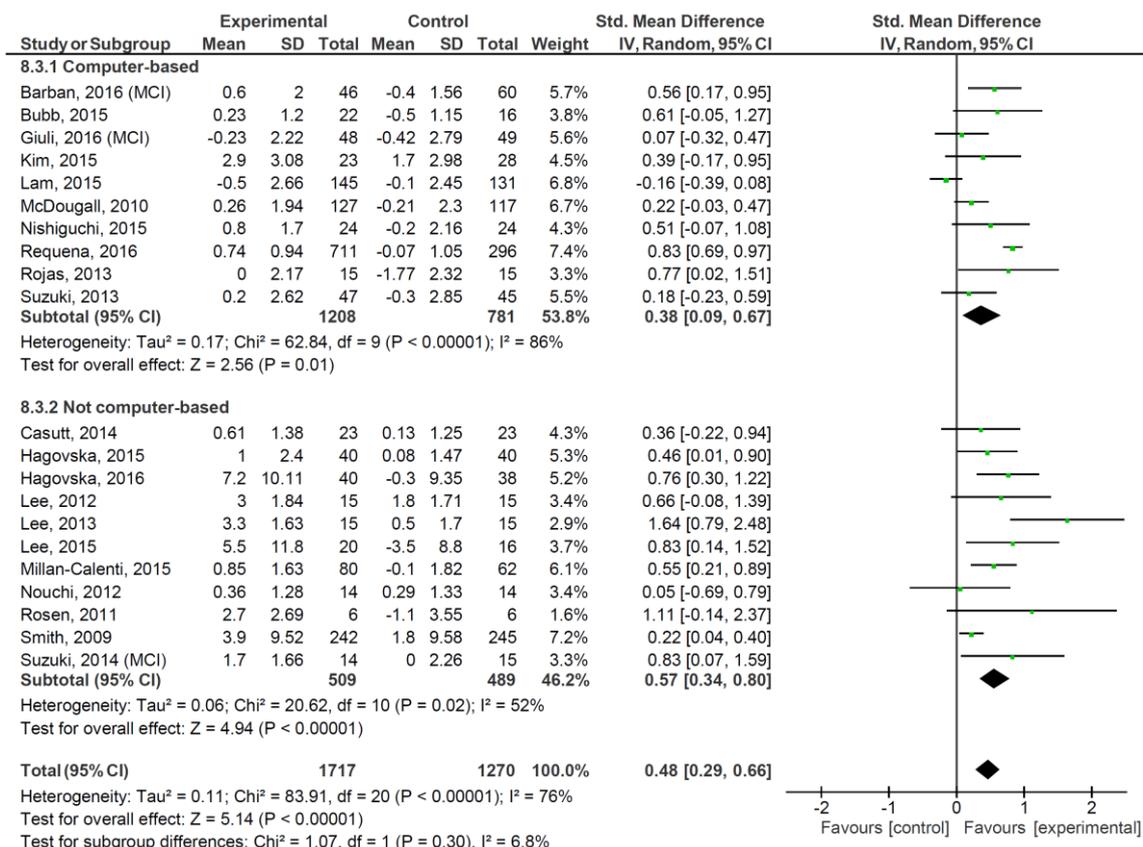


図6 コンピューターを用いた介入の有無による全般的認知機能に対する介入効果の検討 (知的活動)